

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912. — N° 80

LE ZOOPHOSPHATE

DANS LA

Médication Phosphorée Organique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Et soutenue publiquement le 8 Janvier 1912

PAR

LÉON LABANOWSKI

Élève de l'École du Service de Santé militaire

Né à Mers-el-Kébir (Oran), le 3 Août 1884



LYON

IMPRIMERIE COHENDET

39, Rue des Passants, 39

—
1911



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546715_0001

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912. — N° 80

LE ZOOPHOSPHATE

DANS LA

Médication Phosphorée Organique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Et soutenue publiquement le 8 Janvier 1912

PAR

LÉON LABANOWSKI

Élève de l'École du Service de Santé militaire

Né à Mers-el-Kébir (Oran), le 3 Août 1884



LYON

IMPRIMERIE COHENDET

39, Rue des Passants, 39

—
1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
J. COURMONT. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE,
LEPINE, PIERRET

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique.....	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.....	FABRE.
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS.
Chyrique médicale.....	X.
Chimie médicale et pharmaceutique.....	WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.....	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie.....	MOREL.
Anatomie générale et Histologie.....	BEAUVISAGE
Physiologie.....	GUIART.
Pathologie interne.....	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	RENAUT.
Anatomie pathologique.....	MORAT.
Médecine opératoire.....	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....	X.
Médecine légale.....	PAVIOT.
Hygiène.....	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique.....	COURMONT (P.)
Pharmacologie.....	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.).
	PIC
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.....	DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	LANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale.....	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.	—
Chirurgie infantile.....	NOVÉ-JOSSERAND—	—
Accouchements.....	COMMANDEUR,	—
Matière médicale.....	MOREAU,	—
Embryologie.....	REGAUD,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique.....	BRETIN.	—
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD.	—
Clinique infantile.....	MOURIQUAND.	—

AGREGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUÇ.	J. LEPINE.	NOGIER.	TAVERNIER.
REGAUD.	LESIEUR.	LATARGET	CADE
COMMANDEUR.	Etienne MARTIN	BRETIN	MOURIQUAND
GAYET.	LAROYENNE	L. RICHE	ARLOING (F)
NEVEU-LEMAIRE	VORON.	THÉVENOT	GUILLEMARD
PATEL.			

M. BA YLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COLLET, Président; P. COURMONT, Assesseur;
MM. CADE et MOURIQUAND, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

MÉDECIN PRINCIPAL DE L'ARMÉE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Faible témoignage d'affection et de
profonde reconnaissance.*

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PONCET

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'INSTITUT

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous fait aujourd'hui le très grand honneur de présider notre thèse. Nous garderons de son enseignement un souvenir précieux. Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TUSSAU

DIRECTEUR DU JOURNAL

" L'ECHO DE LA MÉDECINE ET DE LA CHIRURGIE "

C'est à lui que nous devons le sujet de notre thèse. Nous avons toujours trouvé près de lui un accueil charmant, et il ne nous a jamais ménagé ni ses conseils ni son temps. Qu'il veuille bien être assuré de notre vive et respectueuse reconnaissance.

A TOUS CEUX QUI M'ONT PORTÉ QUELQUE INTÉRÊT

AU COURS DE MES ÉTUDES MÉDICALES

INTRODUCTION

Ce n'est pas sans une certaine émotion mêlée de fierté que nous allons aujourd'hui entrer dans le corps médical. La médecine est à la fois une science et un art qui nous a toujours attiré avec une irrésistible force. Elle exige une étude et une profondeur de connaissances qui seraient propres à décourager les plus audacieux et les plus travailleurs. Mais le sentiment du devoir, les espérances qu'elle fait naître, les consolations qu'elle prodigue, les satisfactions morales qu'elle procure nous font envisager, d'une façon calme et résolue la responsabilité de ce sacerdoce, la tâche quelquefois lourde de ce ministère.

La physiologie, l'histologie et l'anatomie pathologique ont toujours été nos sciences préférées, et le sujet que nous avons entrepris est encore une preuve de notre amour pour l'étude des phénomènes biologiques.

La question de la médication phosphorée est à,

l'étude depuis bien des années. Nous nous efforçons de montrer, dans les pages qui vont suivre, l'évolution de cette question depuis les premiers traitements par le phosphore en nature et les phosphores minéraux jusqu'aux découvertes des composés phospho-organiques les plus divers.

Nos recherches ont été vraiment scientifiques puisqu'elles ont pour base les expériences de la clinique et le contrôle du laboratoire.

A ce propos, nos remerciements les plus respectueux et les plus sincères iront tout d'abord à M. le professeur agrégé Leriche, chirurgien des hôpitaux, qui, dans le service du professeur Poncet, a bien voulu s'intéresser à notre travail.

M. Lyonnet nous a accueilli bienveillamment dans son service et nous a spontanément mis deux malades à notre disposition pour nos expériences. Nous l'en remercions bien vivement.

A l'Ecole Vétérinaire, M. le directeur A. Faure, avec une bienveillance extrême, nous a autorisé à faire nos expériences au laboratoire de physiologie, où nous avons trouvé en M. Maignon, professeur de physiologie et de thérapeutique, un maître non seulement éclairé, mais encore d'un commerce charmant. C'est à lui que nous devons d'avoir mené à bien nos expériences et c'est pour nous un devoir très doux de le remercier ici bien vivement.

Enfin, à tous ceux qui, par leur enseignement ou leurs conseils, nous ont permis de mener à bonne fin nos études médicales, nous disons encore une fois : merci.

CHAPITRE PREMIER

Importance biologique du phosphore. —

Sa distribution dans l'organisme. —

Physiologie des phosphates.

1^o L'importance biologique du phosphore, son rôle dans les processus vitaux de notre organisme, sont aujourd'hui bien connus. De tous les corps simples minéraux, il est le plus noble, le plus essentiel, c'est lui qui est le plus largement représenté dans le monde organisé. On le trouve en grande quantité dans tout tissu ou organe végétal ou animal.

Chez l'homme, à l'état de phosphate, il compose le tissu osseux et lui assure sa rigidité; on le trouve également sous forme soluble de sels sodiques et calciques dans les liquides de l'organisme et notamment le plasma du sang (forme facilement transportable pour les échanges).

On le trouve également sous forme de combinaisons organiques qui, d'après P. Courmont, semble jouer le rôle capital. Ce sont d'abord les lécithines, graines phosphorées dont les molécules ont pour noyau commun l'acide phosphoglycérique auquel se combinent les acides stéarique, palmitique et oléique.

Enfin, le phosphore est surtout le principe caractéristique des nucléines et paranucléines. Ces substances ont été trouvées dans les globules du pus (Miescher), dans les noyaux des leucocytes (Lilienfeld), dans le thymus, la rate, le pancréas, etc.

Comme leur nom l'indique les nucléines se trouvent surtout dans les noyaux des cellules, dans les leucocytes et les éléments reproducteurs, c'est-à-dire « dans les cellules où règne la prolifération la plus intense » (P. Courmont). Berthelot a montré par une observation intéressante l'importance de la nucléine dans la reproduction : chez les espèces végétales dont la floraison s'arrête à une époque déterminée de l'année, l'absorption du phosphore dans le sol cesse au même moment ; ce corps se porte alors vers les organes reproducteurs, dans le pollen, les ovules et les embryons, absolument comme dans les spermatozoïdes et les œufs des animaux.

On voit donc le rôle important des nucléines et la place importante qu'elles occupent au point de vue de l'état statique du phosphore dans l'organisme.

2^o DISTRIBUTION DES PHOSPHATES DANS L'ORGANISME HUMAIN

Après l'eau et les matières protéiques, ce sont les phosphates qui dominent dans l'organisme de l'homme. Ces phosphates sont au nombre de cinq :

Phosphate de fer	
—	soude
—	potasse
—	magnésie
—	chaux.

Tous ont une constitution analogue qui peut être représentée par la formule générale



C'est-à-dire que les phosphates organiques représentent de l'acide phosphorique dont les trois atomes d'hydrogène sont remplacés par un métal. Ils sont donc tribasiques.

Ces cinq phosphates se divisent, au point de vue de leur solubilité, en trois groupes :

1^o Phosphates alcalins (soude et potasse), solubles dans l'eau distillée et les liquides plasmatiques ;

2^o Phosphates terreux (chaux et magnésie), insolubles dans l'eau distillée et dans les liquides plasmatiques, ou ne se dissolvant qu'en très faibles proportions dans ces liquides et seulement à la faveur de l'acide carbonique qu'ils contiennent ;

3^o Phosphates de fer, insoluble-soluble: insoluble dans l'eau distillée, soluble dans les liquides plasmatiques à la faveur de leur alcalinité spéciale.

Tandis que les phosphates alcalins sont plus spécialement affectés aux liquides organiques (plasma) et aux tissus de consistance molle (système nerveux), les phosphates terreux sont plus spécialement réservés aux solides (os, muscles). Quant au phosphate de fer, c'est le phosphate et le minéral prédominant de l'élément globulaire (demi-liquide), organe essentiellement mobile, soumis à d'incessantes métamorphoses. Les tableaux suivants viennent à l'appui de cette manière de voir, nous les extrayons des brochures de M. Jolly :

Partie aqueuse du sang

100 grammes renferment :

Phosphates alcalins.....	o gr. 0426
— de chaux.....	o gr. 0008
— de magnésie.....	» » »
— de fer.....	o gr. 0016
Total des phosphates.....	o gr. 0450

Albumine

100 grammes d'albumine sèche du sang renferment :

Phosphates alcalins.....	o gr. 045
— de chaux.....	o gr. 038
— de magnésie.....	» »
— de fer.....	o gr. 263
Total des phosphates.....	o gr. 346

Fibrine

100 grammes de fibrine sèche renferment :

Phosphates alcalins	0 gr. 004
— de chaux.....	0 gr. 510
— de magnésie	0 gr. 140
— de fer	0 gr. 530

Total des phosphates

Globules

100 grammes de globules secs renferment :

Phosphates alcalins	0 gr. 046
— de chaux.....	0 gr. 027
— de magnésie	» »
— de fer	0 gr. 988

Total des phosphates.....

L'examen de ces analyses nous démontre :

a) Que tous les éléments du sang contiennent une quantité variable de phosphates de fer, mais qu'il est accumulé surtout dans les globules.

b) Que les phosphates alcalins dominent dans la partie aqueuse du sang.

3° PHYSIOLOGIE DES PHOSPHATES

Parmi les stimulants physiologiques de tout être organique, l'acide phosphorique est celui dont la puissance d'action est la plus grande.

Nous avons déjà vu dans les pages précédentes, combien est importante l'action des phosphates, et,

d'autre part, nous avons essayé de montrer le soin qu'a pris la nature de les distribuer partout où l'être organisé puise habituellement ses matériaux d'entretien et de rénovation dans tous les organes, au moyen desquels la vie s'exerce avec activité, soit pour élargir son domaine, soit pour réparer les dégradations et les brèches qu'elle produit dans ces organes par sa propre et incessante manifestation.

Chez les animaux, la fonction vitale la plus importante est le mouvement ; chez l'homme, c'est l'activité intellectuelle que tout concourt à faire prédominer ; donc activité musculaire et activité intellectuelle, telles sont les deux manifestations cardinales de la vie animale ; tels sont aussi les deux points de vue par lesquels nous allons examiner le rôle des phosphates.

1. — *Activité musculaire.*

M. le professeur agrégé Mairet, dans son étude sur l'Élimination de l'acide phosphorique arrive aux conclusions suivantes :

« L'acide phosphorique concourt à la nutrition du muscle. L'acide phosphorique produit en excès par le muscle en travail est dû à l'exagération de la nutrition de cet organe sous l'influence du travail

« Le muscle en travaillant consomme donc de l'acide phosphorique et, évidemment une partie, tout au moins de l'acide phosphorique qu'on retrouve en excès dans les urines, sous l'influence du travail musculaire, provient du muscle. »

Donc, l'acide phosphorique concourt à la nutrition du muscle, et ce muscle emploie de l'acide phosphorique pour produire ce travail.

II. — *Activité intellectuelle.*

La physiologie comparée nous apprend qu'au point de vue des phénomènes intellectuels et de la richesse en phosphate de l'organe qui en est le siège, c'est-à-dire du cerveau, les mammifères passent au premier plan, et que parmi eux l'homme occupe la première place.

« Les phosphates sont toujours accumulés dans les organes qui fonctionnent le plus », tel est le principe formulé par Lehman, puis par Oscar Liebreich. Le premier est arrivé à cette conclusion en analysant le sang au sortir des différents organes ; le second, en démontrant que chez les animaux qu'il faisait mourir de douleur après avoir coupé les racines sensitives d'un des côtés de la moelle, le côté réduit à l'inertie avait consommé bien moins de phosphore que le côté resté actif.

C'est pourquoi M. Mairét est dans la logique absolue des faits lorsqu'il affirme que « le muscle emploie de l'acide phosphorique pour produire du travail » ; de même qu'il est non moins dans le vrai en établissant d'une manière nette et précise que « l'acide phosphorique est intimément lié à la nutrition et au fonctionnement du cerveau ».

CHAPITRE II

Etat du phosphore dans les aliments d'origine animale et végétale

Voit, résumant les idées courantes sur cette question écrivait en 1881 :

« Le phosphore se trouve principalement dans les ingesta, comme dans les excreta, à l'état de matières minérales, notamment sous forme d'acide phosphorique combiné aux alcalis et aux terres alcalines. Ce n'est que dans la lécithine et la nucléine qu'il se présente en combinaisons organiques ».

Or, depuis Gilbert et Posternak, nos connaissances sur l'état du phosphore dans les aliments se sont modifiées radicalement.

L'homme empruntant sa nourriture aux deux règnes : animal et végétal, nous examinerons donc successivement ces deux ordres d'aliments.

A. (ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE)

Lait. — Le lait de femme qui représente le premier aliment naturel du nouveau-né contient par litre 0 gr. 43 à 0 gr. 48 d'acide phosphorique.

Ce phosphore se trouve sous forme de caséine (acide paranucléique), de lécithine et d'acide phosphocarnique dans les proportions suivantes :

	Acide phosphorique en grammes
Caséine	0.132
Lécithine.....	0.153
Acide phosphocarnique.....	0.171
Total.....	0.456

(GILBERT ET POSTERNAK).

Ce n'est qu'en quantité infime que l'on trouve des phosphates minéraux dans le lait de femme, ce phosphore y est donc presque exclusivement organique.

Le lait de vache contient sur 1 gr. 81 d'acide phosphorique par litre.

	Acide phosphorique en grammes
Caséine.....	0.580
Lécithine	0.091
Acide phosphocarnique.....	0.087
Total	0.758

(GILBERT ET POTERNAK).

On sait que l'ossification se poursuit énergiquement pendant la première année de l'enfance et que l'os contient beaucoup de phosphates inorganiques de chaux et de magnésie. La nature fournissant au nourrisson des combinaisons phosphorées organiques, ne devons-nous pas voir là encore une preuve de la puissance d'absorption de ces composés organiques.

Œufs. — Prenons l'œuf de poule qui peut servir de type. Dans le blanc d'œuf, quelques traces de phosphates minéraux. Par contre, dans le jaune, on peut isoler toute la réserve phosphorée sous forme de lécithines et de nucléines. On isole d'un jaune d'œuf de poule.

	Acide phosphorique en grammes
Lécithine.....	0.071
Vitelline ou hématogène de Bunge...	0.059

(GILBERT ET POSTERNAK).

L'œuf de poisson (carpé) peut être considéré, comparativement à celui de la poule, comme le jaune imprégné d'un liquide albuminoïde (Gobley). Ces œufs renferment une notable quantité de lécithine, et Gobley y découvrit une seconde matière grasse, la cérébrine, substance également phosphorée d'après lui, mais non phosphorée pour Arthus.

Voici un extrait de la composition de l'œuf de carpe par Gobley :

Lécithine	3.045
Cérébrine	0.205
Sulfates et Phosphates de potasse....	0.037
Phosphates de Chaux et de Magnésie	0.292

Galippe a comparé la proportion de phosphore total contenue dans les œufs de poisson à celle que renferme la laitance. Alors que cette dernière donne 2.25 o/o de phosphore total, la moyenne de dix analyses d'œufs frais de hareng a donné à Galippe 1.40 o/o sous forme de $P^2 O^5$.

Viande.— Contient des combinaisons phosphorées à l'état de lecithine, d'acide inosique, d'acide phosphocarnique, mais très peu de nucléine.

100 grammes de viande contiennent près de 0 gr. 45 d'acide phosphorique sous forme de :

	Acide phosphorique
Lécithine	0.060
Acide phosphocarnique	0.039
Combinaisons phosphorées, solubles dans l'eau et non précipitables par la chaux.....	0.039
Nucléine.....	0.008
Combinaisons organiques, insolubles dans l'eau, la nucléine exceptée.....	0.128
En tout.....	0.274

Soit 60 pour cent environ du phosphore total à l'état organique.

Les autres parties de l'organisme animal contribuent moins souvent à l'alimentation de l'homme. Le foie, les reins, le thymus, le cerveau contiennent la presque totalité de leur phosphore à l'état organique. Nous verrons plus loin la composition de la laitance de poissons.

B). — ALIMENTS D'ORIGINE VÉGÉTALE

Il faut, en première ligne, citer les céréales (froment, seigle, maïs, avoine) employées sous forme de tisanes enthérapeutique. Les légumineuses contiennent également une notable quantité de phosphore, mais ce sont surtout les graines et les tubercules dont on a pu dire sans exagération que, « dans le régime moyen suivi par les classes ouvrière et bourgeoise », près des deux tiers du phosphore ingéré provenait de ces productions végétales.

Le phosphore des graines végétales se trouve à l'état d'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique ; en dehors de cet acide, on trouve également de faibles quantités de lécithine et de nucléine.

En résumé, les matières alimentaires empruntées au régime animal appartiennent à des tissus très différenciés, ce qui les distingue des matières d'origine végétales, dont les combinaisons phosphorées, comme nous venons de le voir, sont très restreintes.

Pour restituer à l'organisme ses pertes journalières en phosphores et lui fournir, pendant la croissance, les matériaux phosphorés nécessaires au développement des parties molles et même, c'est à quoi on s'attendait le moins, à la construction du squelette elle se sert presque exclusivement de composés organiques.

CHAPITRE III

Constitution de la laitance de harengs.
— **Coup d'œil jeté sur l'opothérapie testiculaire.**— **Valeur nutritive de la laitance de harengs.**— **Son rôle en thérapeutique.**

I

La laitance de poissons est formée par des spermatozoïdes agglomérés les uns aux autres par un liquide intra cellulaire. La tête est très volumineuse, la queue, au contraire, longue et fine se dissocie instantanément dans l'eau distillée. Comme les têtes résistent à l'action de l'eau distillée, il en résulte qu'on peut les isoler facilement.

D'après Miescher, le liquide intercellulaire laisse après évaporation un dépôt de 0,78 % contenant :

Substances organiques.....	0,13 %
Sels inorganiques.....	0,65 %

Gobley donne, un des premiers, un aperçu de la constitution chimique de la laitance en général. Voici le résumé de ses recherches sur la laitance de carpe, dont les propriétés et la composition se rapprochent sensiblement de celle du hareng :

« 1^o La laitance de carpe renferme les mêmes éléments que le jaune d'œuf de la poule, les œufs de carpe et la matière cérébrale.

2^o Elle présente une si grande analogie de propriétés et de composition avec la substance du cerveau que l'on pourrait être amené à croire qu'elle est destinée à former le système nerveux du jeune animal. On se rappelle que MM. Dumas et Prévost ont considéré le spermatozoïde comme le germe du système cérébro-spinal, le premier qui apparaisse chez l'embryon.

3^o La laitance contient les trois-quarts de son poids d'eau.

4^o Elle contient une matière albumineuse et, en outre, un corps particulier, membraneux et glanduleux qui se divise dans l'eau sans qu'on puisse l'en séparer par le filtre.

5^o La matière grasse est formée de lécithine, de cérébrine, de cholestérine, d'oléine et de margarine ; ces substances présentent les mêmes propriétés et la composition de celles trouvées dans le jaune d'œuf de la poule et dans les œufs de la carpe.

6^o La lécithine, la cérébrine, la cholestérine, l'oléine et la margarine s'y trouvent dans d'autres proportions que dans le jaune d'œuf et les œufs de

carpe: l'oléine et la margarine y sont comme dans les œufs de carpe en très petite quantité.

7° La laitance est neutre. En la faisant bouillir dans l'eau au contact de l'air, ou dans une atmosphère d'acide carbonique, on obtient un liquide acide qui le devient davantage par addition de l'alcool. Cette propriété est due à l'acide lactique ou à un acide qui s'en rapproche beaucoup par ses propriétés.

8° Elle renferme des sels rencontrés dans les œufs de carpe : chlorure de sodium et de potassium, chlorhydrate d'ammoniaque, sulfate de potasse, de chaux et de magnésie.

9° Elle contient de l'extrait de viande et un principe odorant qui ne paraît pas être un acide gras volatil.

10° Appréciée par des moyennes, la composition de la laitance de carpe est, pour 100 parties :

Eau	74.812
Matières albumineuses, etc.....	20.242
Lécithine	1.013
Cérébrine.....	0.210
Cholestérine.....	0.162
Oléine et margarine.....	2.121
Chlorhydrate d'ammoniaque.....	0.048
Chlorure de sodium et de potassium.....	0.381
Sulfate de potasse.....	0.056
Phosphate de chaux et de magnésie	0.520
Matières extractives.....	0.362
Pertes, etc.....	0.073

Nous voyons que dans cet exposé, il n'est pas fait mention des deux corps que devait plus tard découvrir Miescher : l'acide nucléinique et la protamine. Voici d'après Miescher la composition après dessiccation de la laitance de saumon :

Protamines	26.76 %
Nucléines	48.68 %
Albumines et nucléo-albumines	10.32 %
Lécithine	7.47 %
Cholestérine	2.24 %
Graisses	4.53 %

Etudions maintenant un peu plus en détail, parmi les corps qui constituent la laitance, l'acide nucléinique et les protamines qui sont les plus intéressants certainement.

Nucléine et acide nucléinique. — C'est Miescher qui, le premier, découvrit cette matière phospho-organique dans le résidu pepsique des globules du pus.

Des matières analogues étaient plus tard isolées par Plosz des stromas nucléés des globules rouges d'oie, par Hoppe-Seyler, de la levure.

Puis Miescher isolait de nouveau l'acide nucléinique des spermatozoïdes du saumon, il donnait même la formule de l'acide salmonucléinique :



Enfin Kossel et ses élèves isolaient les nucléines de tous les organes et cellules examinées.

« Les acides nucléiques, isolés des différentes cellules, contiennent plus de 9 p. 100 de phosphore, mais ne sont pas identiques entre eux. On n'a jamais pu obtenir deux préparations d'acide nucléique de même composition en partant de la même matière première, lorsqu'on a modifié plus ou moins la méthode de travail » (Gilbert et Posternak).

Pour préparer son acide salmonucléinique, Miescher opérait de la façon suivante :

Il écrasait et lavait à l'eau des testicules mûrs de saumon, traitait ensuite cette bouillie par quelques gouttes d'acide acétique, filtrait ou centrifugeait et obtenait ainsi un dépôt. Cette masse blanche était ensuite traitée par l'alcool à chaud (60°), puis lavée ensuite plusieurs fois avec de l'alcool et de l'éther.

60 grammes de cette substance, traitée par 700 centimètres cubes d'acide chlorhydrique étaient laissés dans la glace fondante pendant plusieurs heures. La masse de sperme était saturée avec de la lessive de soude et filtrée. Le produit de filtration, jaune clair, était refroidi immédiatement, précipité de nouveau avec l'acide chlorhydrique, le précipité blanc neigeux était séparé par centrifugation, il restait ainsi un liquide contenant de grandes quantités d'acide nucléinique précipitable à l'état de sel de baryum par le chlorure de baryum et l'ammoniaque.

Tel est le procédé, assez complexe, décrit par Miescher.

La Protamine. — Elle représente environ 26 à 27 p. 100 de la matière organique séchée des sperma-

tozoïdes. C'est encore Miescher qui la découvre dans la laitance de saumon. C'est une substance de nature basique combinée à l'acide nucléinique, qui représente environ 26 à 27 p. 100 de la matière organique séchée des spermatozoïdes.

Mais c'est Kossel qui découvre la véritable nature de la protamine ; pour lui, les protamines constituent le noyau fondamental des matières albuminoïdes les plus simples. On comprendra ainsi tout l'intérêt que comporte cette question, tant au point de vue de la chimie générale que de la chimie organique.

En étudiant la laitance de différents poissons, Kossel et ses élèves ont retiré :

La *sturine* de l'esturgeon.

La *salmine* du saumon.

La *clupéine* du hareng.

La *scombrine* du maquereau.

Pour obtenir les protamines, on procède de la façon suivante : les testicules à maturité sont réduits en fragments, délayés dans l'eau et passés à travers un linge. Au liquide laiteux ainsi obtenu, on ajoute de l'acide acétique (quelques gouttes) ce qui provoque la précipitation des éléments en suspension. Le liquide est filtré, le résidu de la filtration traité par l'alcool bouillant, puis par l'éther, et la partie insoluble desséchée et pulvérisée ; 100 grammes de cette poudre sont agités avec 500 centimètres cubes d'eau, additionnée de 10/0 d'acide sulfurique ; on filtre et on épuise la substance de nouveau par l'acide sulfurique étendu. Le liquide clair est alors précipité par

trois volumes d'alcool, ce qui donne du sulfate de protamine impur. On répète plusieurs fois ces dissolutions et ces précipitations, et finalement il reste un produit blanc, pulvérulent, qui est le sulfate de protamine pur.

Les sulfates de protamine sont solubles dans une petite quantité d'eau chaude et se déposent par refroidissement sous forme de matière huileuse, un excès d'acide donne une solution claire, même à froid.

Les solutions aqueuses de sulfates donnent des précipités avec les sels des métaux lourds, nitrate d'argent, bichlorure de mercure, etc., de même avec l'acide phosphotungstique, l'iodure de potassium ioduré, le ferrocyanure de potassium, le picrate de soude. La solution d'un sulfate de protamine, traitée par la quantité calculée d'hydrate de baryte, donne la protamine en dissolution : la liqueur est fortement basique et se combine aux acides pour donner des sels.

Les sels de protamine cristallisent assez difficilement ; toutefois le nitrate et le chlorhydrate donnent des prismes orthorombiques quand on évapore lentement leurs solutions. Ils sont solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool et insolubles dans l'éther. L'alcali libre se présente sous forme d'une masse gommeuse soluble dans l'eau, à réaction alcaline, insoluble dans l'alcool et l'éther, décomposable par la chaleur.

Le sel de platine a une composition qui, d'après

Miescher, assigne à la base elle-même la formule $C^{18} H^{21} AzO^6$.

Les sels précipitent en blanc laiteux avec l'acide phosphomolybdique, l'iodhydrargyrate de potasse, le prussiate rouge et le platinocyanure de potassium ; ils donnent avec l'azotate d'argent un précipité floconneux. Leur solution, évaporée avec de l'acide nitrique, produit une tache jaune citron devenant rouge par l'action des alcalis à froid, et violette à chaud.

Les protamines donnent comme les albuminoïdes la réaction du biuret (coloration rose violacée par le sulfate de cuivre et la soude). Le réactif de Millon (nitrate acide de mercure) ne les colore pas en rouge, ce qui montre que les protamines ne possèdent pas de groupements susceptibles de donner la tyrosine dans leur décomposition. Les sulfates des protamines sont lévogyres.

L'action des acides à la température du bain-marie est des plus intéressantes. Quand on chauffe les protamines avec de l'acide sulfurique étendu, il y a d'abord formation de produits qui rappellent beaucoup les peptones et que Kossel désigne sous le nom de protones. Les protones ont de grandes analogies avec les protamines, mais en diffèrent cependant par quelques réactions.

Les sulfates de protones sont plus solubles dans l'eau que les sulfates de protamines et les réactifs qui précipitent les protamines ne donne rien avec les protones où les précipités sont plus facilement solubles. L'une de ces protones (obtenue en partant de

la clupéine) a pour formule $C^{30} H^{61} Az^{17} O^8$, ce qui est la formule de la clupéine + $2H^2O$. Il y a donc là un premier produit d'hydratation.

Si maintenant on chauffe au bain-marie les protamines avec l'acide sulfurique étendu de deux fois son volume d'eau, on obtient les résultats suivants : la sturine donne un mélange des trois bases hexoniques : (1) histidine, arginine, et lysine. Il y a en même temps formation d'un acide amidé qui est probablement un acide amido-valérianique. La scombrine donne les mêmes produits de décomposition. Pour la clupéine la réaction est plus simple : il se forme seulement de l'arginine et de petites quantités d'un acide amido-valérianique. Il en est de même de la salmine.

Kossel a étudié également l'action des ferments digestifs sur les protamines.

La pepsine n'a pas d'action ; la trypsine, au contraire, fournit d'abord des produits analogues aux protones, puis bientôt la réaction du biuret disparaît, et il y a finalement production de bases hexoniques.

Les protamines possèdent pour ainsi dire toutes les réactions des albuminoïdes. C'est donc à juste titre que Kossel les considère comme des albumines embryonnaires.

Parmi elles, la salmine et la clupéine sont identiques, on peut leur attribuer la formule $C^{30} H^{57} Az^{17} O^6$.

(1) Ainsi appelées parce qu'elles contiennent six atomes de carbone.

La première, nous l'avons vu, fut découverte dans la laitance du saumon par Miescher, Kossel étudia la seconde.

La sturine étudiée également par Kossel a pour formule $C^{36} H^{69} Az^{19} O^7$ Quand à la scombrine, elle fut extraite de la laitance de maquereau par Kurajeff. Ses propriétés sont très semblables à celles de la clupéine et de la salmine.

Il existe encore plusieurs substances qui peuvent être rangées parmi les protamines, mais qui possèdent une constitution plus compliquée. Elles servent d'intermédiaires entre les protamines et les véritables matières protéiques. Telles sont : l'arbacine, retirée par Mathews du sperme de certains oursins appartenant au genre *Arbacia*, et la cyclop-
térine, isolée par Morkowin du *cyclopterus lumpus*. Ces deux substances ont été obtenues par le procédé général de préparation des protamines. Elles se rapprochent de ces dernières par la solubilité des sulfates et par l'ensemble de leurs propriétés. Elles donnent la réaction du biuret, mais en même temps se colorent en rouge par le réactif de Millon, ce qui établit l'existence, dans ces protamines, d'un noyau susceptible de donner la tyrosine, substance aromatique.

Enfin, on trouve encore comme produits de séparation des différentes protamines qui nous occupent, l'analine, la sérine, la leucine, l'ornithine, cette dernière dérivant de l'arginine. Mais nous n'aborderons pas l'étude de ces corps, ce qui nous

entraînerait hors du cadre que nous nous sommes tracé.

§. — *Proportions dans lesquelles les différents éléments constitutifs de la laitance sont contenus dans les têtes et les queues des spermatozoïdes.*

Mathews a étudié séparément la tête et la queue des spermatozoïdes de hareng, après les avoir séparés par centrifugation dans l'eau distillée. D'après lui, les têtes ne contiennent ni cholestérine, ni lécithine, ni graisse. Elles donnent une forte réaction de biuret, mais aucune trace de coloration avec le réactif de Millon. Il n'existe donc pas d'albumine dans les têtes.

Les queues comprendraient pour 100 parties :

Cholestérine	15,13
Lécithine	38,66
Matières albuminoïdes	42,21

Miescher, qui a également étudié à ce point de vue les spermatozoïdes de saumon, donne pour les queues la composition suivante pour 100 parties :

Graisses, cholestérine	26,27
Lécithine	31,83
Matières albuminoïdes	41,90

D'après lui, la tête contiendrait une petite quantité de lécithine, celle-ci se trouvant d'ailleurs presque exclusivement dans la queue.

Cette dernière contiendrait aussi une certaine quantité d'acide nucléinique, ainsi que le montre

l'analyse suivante faite sur des têtes et des queues débarrassées de graisse et de lécithine.

Teneur en phosphore.

Tête	87 %
Queue.	13

Opérant sur des têtes et des queues intactes, il trouve :

Tête.	76 %
Queue	24 %

Un quart du phosphore total se trouve donc dans la queue qui en contient environ la moitié sous la forme de lécithine.

Galippe a déterminé la quantité de phosphore total contenue dans la laitance de hareng. Cette détermination qui, jusque-là, n'avait pas encore été faite, présente un certain intérêt. Après avoir calciné la matière organique avec de la soude caustique pure, Galippe a repris le résidu par de l'eau distillée et dosé le phosphore à l'état de $P^2 O^5$ avec la solution titrée d'azote d'urane et le ferrocyanure de potassium.

Dix analyses portant sur des laitances fraîches de hareng, ont donné à Galippe, comme moyenne de teneur en phosphore total, sous forme de $P^2 O^5$, 2 gr. 25 %.

La laitance de hareng contient en outre de petites quantités d'iode : 0 mmg 77 pour 1000 gr. (Bourcet).

II

Les anciens n'ignoraient pas l'opothérapie, il est même probable que cette médication est la plus ancienne et que ce fut à elle que d'instinct eurent recours les premiers hommes. Si nous envisageons l'opothérapie génitale, les plus vieux auteurs en font mention. Les Arabes semblent avoir eu une prédilection marquée pour elle : les ovaires et les testicules, mais surtout les testicules de la plupart des animaux qui les entourent, furent mis à contribution. Ils usèrent souvent de ceux du taureau, du coq, du hérisson comme excitants génésiques. Les parties sexuelles de l'hyène, mangées dans du miel, devaient produire le même résultat. Celles du lièvre broyées dans du vin guérissaient l'incontinence d'urine. Les testicules d'ours, d'âne, de porc étaient, dans d'autres pays, souverains contre l'épilepsie.

Aussi la médication de Brown-Séquard à la fois trop vantée et trop décriée, ne fut-elle pas une nouveauté : elle semble avoir donné de bons résultats tout au moins dans deux affections : la tuberculose pulmonaire au début et le tabes. On avait reproché à cette médication de faire monter la température chez les tuberculeux. Daremberg a nié ce fait. Chez les tabétiques, les douleurs fulgurantes sont devenues beaucoup plus supportables à la suite de ce mode de traitement.

Plus récemment encore, Dufougeré a employé avec succès cette même thérapeutique dans la chlorose chez les jeunes filles. Nous savons que le symptôme principal de cette maladie est l'absence des règles. Or, pour Charrin, il y aurait dans ce cas une auto-intoxication due à l'insuffisance ou au défaut d'élimination par le sang menstruel d'un poison où dont l'organisme se débarrasse normalement par cette voie.

Dufougeré pense que le liquide seminal contient un principe spécifique qui viendrait, après absorption par les muqueuses vaginale et utérine, agir directement sur l'ovaire.

Des injections hebdomadaires de 3 centimètres cubes de liqueur orchitique de taureau et l'absorption quotidienne de 3 centimètres cubes d'extrait glyciné de la même substance ont ramené les couleurs, l'appétit, les règles et la santé générale ; de plus, il y a eu augmentation de l'hémoglobine du sang dans la proportion d'un tiers.

Le professeur Landouzy a montré que la chlorose devait être tenue comme très suspecte, en tant que maladie spécifique et que le plus souvent la tuberculose se dissimulait derrière elle. Quoiqu'il en soit cette médication semble avoir eu d'heureux effets. Elle est d'ailleurs mise en pratique chez les Chinois: « Nous avons constaté à la suite d'une petite enquête, dit le Dr Bouffard dans les « Annales d'hygiène et de médecine coloniale », que certains pharmaciens louaient des jeunes gens de vingt à vingt-cinq ans, qu'ils payaient très cher, et

qui devaient leur fournir le produit de leur sécrétion testiculaire. Le sperme est desséché et mis sous forme de pilules et vendu au public. »

On voit par ce rapide aperçu que la médication orchitique a été très employée. Il semble étrange que la laitance de poissons ait été presque totalement laissée de côté. Il y a quelques années cependant, un médecin norvégien, V. Schionning, de Stamsund, a eu l'idée de tirer de la laitance du colin une préparation riche en matière azotées et dont il conseille l'emploi aux diabétiques. Pour préparer cette substance il procède de la façon suivante : La laitance est d'abord soigneusement lavée avec de l'eau pure à la température de 35 degrés, puis desséchée aussi complètement que possible dans un courant d'air chaud. Dès que la surface externe semble sèche, il divise la masse grumelleuse ainsi obtenue en petites portions qu'il comprime fortement pour leur faire rendre la petite quantité d'eau qu'ils peuvent encore garder. La préparation une fois terminée a l'aspect d'une poudre.

Il semble que les neurasthéniques puissent tirer eux aussi un certain profit de cette même médication, le phosphore, surtout en combinaison organique, paraissant être un excellent reconstituant. En outre l'action légèrement excitantes des substances génitales sur le système nerveux central ne serait pas inutile chez ces malades.

Nous aurions voulu faire des recherches sur l'usage de la laitance dans ces états morbides différents mais le temps nous a manqué.

Comment agit la médication orchitique ? Est-ce par les composés phosphorés qu'elle contient ? Est-ce par l'intermédiaire de cette base particulière, la spermine, découverte par Schreiner ? On n'est pas encore très fixé à ce sujet. Il est probable qu'ici aussi la constitution chimique de la substance ne doit pas être envisagée.

On entrevoit maintenant le rôle prépondérant de la radioactivité dans le mode d'action de divers agents thérapeutiques ; on explique ainsi, en particulier, l'efficacité des eaux minérales. Pour ce qui est de la laitance, nous pouvons avec M. Galippe la considérer « comme un réservoir d'énergie », et, bien qu'actuellement on en soit réduit aux hypothèses sur le mécanisme physico-chimique de la mise en liberté de cette énergie, il est permis d'espérer que, si les idées défendues avec une si grande hauteur de vues par le Dr Gustave Le Bon, dans son livre « l'Evolution de la matière », sur la destruction de la matière et de la production d'énergie qui en est la conséquence, viennent à passer du domaine de l'abstraction scientifique dans celui de la physiologie on trouvera peut-être l'explication du phénomènes qui nous échappent actuellement.

CHAPITRE IV

La médication phosphorée. — Historique. — Valeur nutritive des phosphates minéraux.

Le phosphore joue un rôle si prépondérant dans notre économie vivante et principalement dans la constitution de notre système nerveux que son déficit doit forcément engendrer des conséquences pathologiques fort graves. L'incurabilité d'une foule de maladies (névroses, états diathésiques, tuberculose, etc.) doit être fréquemment liée à l'insuffisance de ce métalloïde, qui entre pour plus d'un centième dans la composition du cerveau et des nerfs et constitue la véritable cheville ouvrière des cellules vivantes, gangue, trame et support de notre charpente osseuse, substance nectrice, conférant aux molécules alimentaires inertes le rang de molécules vivantes ou organisées. Aussi, en dehors

des aliments riches de ce métalloïde (œufs, poissons, cervelles, céréales, etc.), les plus anciens médecins préconisaient la corne de cerf ou de chèvre brûlée, les os calcinés, les cendres de cheveux riches en principes phosphatés : on trouve dans Galien, Pline, Sylvius, Paré, etc., tous les éléments de ces prescriptions empiriques journalières. Au XIX^e siècle, les préparations purement minérales et les divers phosphates plus ou moins solubles sont préconisés dans la médication recorporative ou d'assimilation, dans le but de rétablir l'intégrité trophique, de restaurer l'économie défaillante, de lutter contre la misère physiologique, la déchéance vitale, les diathèses de débilité : scrofule, anémie, rachitisme, phtisie, etc. Trousseau et Pidoux, Gubly, Grisolla se montrent très partisans de cette médication.

Dans ces dernières années, l'assimilabilité des phosphates alcalins et terreux fut fortement battue en brèche, en même temps que les phosphores et les phosphures furent reconnus suspects de fréquente toxicité, ce qui les éloignait de la pratique journalière. On crut alors trouver dans les glycérophosphates et les lécithines, les avantages d'une chimie plus vivante et d'un potentiel plus capable d'actions catalytiques ou métasyncrétiques du premier plan.

Valeur nutritive des phosphates minéraux

Examinons tout d'abord la valeur nutritive des phosphates minéraux et voyons s'ils peuvent rem-

placer les composés phospho-organiques dans une ration alimentaire.

Parmi les expériences destinées à éclairer ce point capital, nous en citerons une des plus typiques, celle de Zadik, dont voici le résumé :

Un chien de 16 kilogrammes recevait chaque jour 100 grammes de lard, 16 grammes d'amidon de riz, 80 gram. de caséine, ce qui correspondait à 11 gr. 65 d'azote et 0 gr. 6 de phosphore à l'état organique et 33 grammes de sels minéraux, parmi lesquels les phosphates contenant 0 gr. 41 de phosphore.

La ration renfermait, comme on voit, 1 gr. 01 de ce métalloïde dont 0 gr. 41 sous forme minérale.

Six jours de ce régime permirent au chien de retenir 12 gr. 5 d'azote et 0 gr. 45 de phosphore. L'alimentation phosphorée était donc plus que satisfaisante. Elle couvrit non seulement les pertes journalières du chien, mais contribua également à l'augmentation de ses réserves phosphorées.

On remplaça alors dans la ration indiquée ci-dessus, les 80 grammes de caséine contenant 0 gr. 6 de phosphore organique par 70 grammes d'édestine — albuminoïde végétal exempt de phosphore — et l'on compléta la ration phosphorée par une quantité correspondante de phosphates minéraux, de façon à offrir au chien, comme dans la période précédente, 1 gr. 01 de phosphore par jour, mais à l'état exclusivement in organique.

Or, pendant les cinq jours qui suivent ce changement de régime, le chien retient bien 5 gr. 94 d'azote,

mais élimine, en plus de la totalité du phosphore ingéré, 0 gr. 65 provenant de ses propres réserves, comme s'il était en inanition phosphorée complète. Et pourtant, la teneur en phosphore de la ration alimentaire n'avait point été changée, sauf pour les composés phospho-organiques qui, eux, avait été totalement supprimés.

Une expérience analogue fut réalisée par MM. Gilbert et Posternak sur l'homme. L'un d'eux, dans une auto-observation, établit le bilan suivant :

Période préliminaire :

	Azote	Ac. phosphorique
Introduit avec les ingesta en cinq jours.....	89 gr. 80	12 gr. 150

Trouvé dans les excréta :

	Azote	Ac. phosphorique		
Urine.....	88 gr. 62	9 gr. 859	}	100 gr. 87 13 gr. 234
Fèces.....	12 gr. 25	3 gr. 375		
Bilan.....				11 gr. 07 1 gr. 084

La ration était évidemment insuffisante pour maintenir l'équilibre des échanges. L'organisme a perdu, en cinq jours, 11 gr, 07 d'azote et 1 gr. 084 d'acide phosphorique. Diminution du poids de 370 grammes.

Lorsque, au cours d'une nouvelle période de cinq jours, on ajouta à la ration des phosphates minéraux, en tout 1 gr. 2 d'acide phosphorique, sous forme de sel bicalcique, et 2 gr. 6, sous forme de sel monocalcique, on obtint le résultat que voici :

	Azote	Ac. phosphorique
Introduit avec les ingesta en cinq jours.....	89 gr. 80	15 gr. 950

Trouvé dans les excréta :

	Azote	Ac. phosphorique		
Urine.....	83 gr. 10	10 gr. 222	{	
Fèces.....	11 gr. 65	6 gr. 685		
Bilan.....			4 gr. 95	0 gr. 957

On voit que, malgré les 3 gr. 8 d'acide phosphorique ajoutés à la nourriture, et dont une partie fut sûrement absorbée, la perte de l'organisme en phosphore est restée presque la même.

Donc les phosphates minéraux en excès dans la nourriture, étaient incapables de remplir les fonctions fondamentales du phosphore alimentaire, ce qui serait tout à fait incompréhensible, si l'on continuait à attribuer à ces sels une valeur nutritive quelconque.

Le bilan azoté dans cette dernière expérience était plus favorable. Toutefois ce résultat n'était pas dû à l'action des phosphates, « mais à la faculté d'adaptation de l'organisme à une nourriture insuffisante ».

Après vingt jours environ de ce même régime, un équilibre parfait des échanges azotés s'est établi.

Storck avait déjà montré, il y a longtemps que le phosphate de sodium injecté, même sous la peau, chez des animaux en inanition est éliminé en entier sans diminuer en rien les pertes journalières en phosphore de ces animaux.

Donc, d'après ces expériences, exécutées avec beaucoup de soin et à l'abri de toute cause d'erreur, nous pouvons conclure que les phosphates minéraux sont incapables de remplacer les composés phospho-organiques contenus dans les aliments.

Jusqu'ici l'introduction des phosphates minéraux en thérapeutique était basée sur la croyance que ces sels organiques remplissent dans l'économie animale les fonctions qui, en réalité, n'appartiennent qu'aux seuls composés organiques. Il faut se rappeler que les phosphates minéraux sont des substances excrémentitielles, « des produits finaux de la métamorphose régressive des matières phospho-organiques naturelles.

S'ils sont absorbables sous certaines formes (phosphates alcalins, phosphates acides des terres alcalines), ils ne sont jamais assimilables, c'est-à-dire capables de contribuer à la constitution des tissus ou de couvrir les pertes journalières en phosphore que subit l'organisme.

Ce ne sera donc pas par des « artifices officinaux », ayant tous pour but de faciliter la solubilisation des phosphates (conservation à l'état gélatineux, pulvérisation très fine, comme cela se fait dans certaines spécialités à la mode) ou à des préparations mixtes (chlorydro ou lactophosphate, combinaison de l'anhydride phosphorique avec des albuminoïdes, etc), que l'on parvient à doter ces sels d'une vertu nutritive ou thérapeutique.

CHAPITRE V

Valeur nutritive comparée de certains composés phospho-organiques. — L'acide glycérophosphorique. — Les nucléines. — Les lécithines. — L'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique. — Le Zoophosphate.

Nous venons de voir comment les phosphates minéraux ne pouvaient trouver aucune application en thérapeutique ; les expériences de Zadik, Gilbert et Posternak sont à ce point de vue concluantes.

En est-il de même des composés phosphorés organiques ?

Au premier abord, la valeur nutritive des composés phosphorés organiques paraît certaine, puisque ces composés entrent dans la constitution des matières alimentaires. Le fait que les carnivores vivent exclusivement de viande nous autorise à penser que les

composés phospho-organiques des muscles sont capables de répondre à tous les besoins de l'organisme en phosphore. De même, les granivores, qui utilisent pour leurs échanges phosphorés presque uniquement l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique sont en mesure en partant de cette substance de créer la lécithine, les acides nucléiniques variés, l'acide phosphocarnique de leurs tissus ou de déposer des quantités notables d'acide vitellique et de graine phosphorée dans les œufs (oiseaux) ou de l'acide paranucléique et du nucléose dans le lait (mammifères).

A. — *Acide glycérophosphorique*. — Produit de synthèse qui a été proposé pour des applications thérapeutiques diverses, un peu parce qu'on le considérait, sans aucune preuve d'ailleurs, comme identique à celui que l'on prépare par hydrolyse, de l'ovolécithine.

Diverses recherches ont déjà été publiées sur la valeur thérapeutique des glycérophosphates de synthèse. Les expériences de M. Gilbert sont venues donner le dernier coup aux glycérophosphates en démontrant que ces produits sont « incapables d'être retenus et de subvenir aux besoins de l'organisme en phosphore ». En un mot, ils ne sont pas assimilables.

Aussi lorsque M. Robin, dans son travail bien connu sur les glycérophosphates, écrivait :

« Tout en favorisant très probablement l'assimilation nerveuse des phosphates alimentaires, ils (les

glycérophosphates) modèrent la dénutrition du système nerveux agissant sur celui-ci comme un moyen d'épargne et aident à sa reconstitution en se fixant en presque totalité dans l'organisme », le Professeur Gilbert pouvait répondre : « Que les glycérophosphates soient capables de modérer la dénutrition du système nerveux, c'est une hypothèse que l'état actuel de la science ne permet pas de vérifier expérimentalement. Qu'ils puissent se fixer dans l'organisme, c'est une notion qui ne semble pas s'accorder avec les faits connus jusqu'à ce jour ».

B. *Les nucléines. — L'acide nucléinique. — Leur valeur thérapeutique.* — L'acide nucléinique est une question à l'ordre du jour, et de nombreux travaux ont paru dans ces dernières années pour affirmer la puissance thérapeutique de ce phosphore organisé. Vergnoux dans sa thèse sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par l'acide nucléinique a montré tout le parti que l'on pouvait tirer de ce médicament, grâce à l'hyperleucocytose qu'il produit, et à la facilité avec laquelle l'organisme l'assimile.

Les leucocytes et les noyaux qui jouent un rôle si important dans la plupart des actes physiologiques de défense et d'assimilation ou dans les processus de synthèse organique, et dans le protoplasma lui-même, certaines formations particulières, telles que le nebenkern, les centrosomes ; en somme les parties vitales par excellence sont constitués principalement par des protéides complexes, caractérisés

par le taux de phosphore qu'ils contiennent et qu'on appelle des nucléines.

Ces nucléines constituent 78 % des matériaux solides contenus dans les leucocytes, 5 à 13 % de l'extrait sec des hématies. Le foie, surtout chez les jeunes animaux, la rate, les glandes salivaires, les reins, les poumons, les testicules, les ovaires, le tissu nerveux surtout, le thymus renferment des nucléines en grande quantité. Ce sont des substances albuminoïdes riches en phosphore; elles constituent presque exclusivement le nucléoplasma et sont identiques à la chromatine, ce terme histologique rappelant seulement leurs affinités colorantes. L'étude chimique de ces corps est donc capitale.

Nous avons vu comment Miescher avait retiré la nucléine de diverses sources, notamment de la laitance du saumon (acide salmonnucléinique).

Dans ces derniers temps, on a prescrit souvent la levure de bière, très riche en nucléines, et l'on a constaté une action antiseptique et microbicide locale. Ainsi interprétée la lévulothérapie deviendrait un type bien caractérisé de nucléinothérapie, « la levure venant par ses nucléines renforcer le pouvoir phagocytaire défaillant des leucocytes » (Vernoux).

Le traitement Brown-Sequard en lui-même n'était sans doute qu'une tentative nucléinothérapique, le sperme contenant de la nucléine presque pure et jusqu'à 10 % du phosphore.

Horbaczewski a montré que les nucléines sont assimilées et qu'elles possèdent la propriété d'exci-

ter vivement l'augmentation du nombre des leucocytes.

Kossel a montré que l'acide nucléinique possède la propriété de détruire un très grand nombre de cocci et de bacilles.

Plus récemment, Stassano a montré que ce sont les nucléines des globules blancs qui servent, dans le sang, de véhicule aux divers agents thérapeutiques qu'on y introduit.

Assimilation des nucléines. — Il n'est pas interdit de présumer que les nucléines de nos tissus proviennent directement des nucléines des aliments. La présence de nucléines dans le lait et les œufs, qui sont des aliments par excellence, paraît plaider en faveur de cette hypothèse.

La formation synthétique de nucléine dans l'organisme, qui paraît bien vraisemblable si l'on remarque avec Miescher l'augmentation de l'ovaire des saumons — riches en lécithines et nucléines — aux dépens des muscles de ce poisson à certaines périodes de l'année, n'exclut nullement l'hypothèse d'une assimilation directe et surajoutée.

La question de leur solubilisation et de leur utilisation a été résolue aussi dans le sens de l'affirmative par les travaux de Popoff, Gumlich, Weintrand, Umber, Mayer, Lœwi.

Alors même qu'elles se formeraient uniquement par synthèse, il est probable que, pour l'organisme, le bénéfice serait d'autant plus grand que l'effort d'assimilation serait moindre, si on lui présente un

produit faisant déjà partie intégrante du noyau cellulaire.

Indication des nucléines. — L'importance biologique du phosphore, le rôle prédominant qu'il joue dans les processus vitaux sont trop connus pour que nous y insistions davantage. De nombreux composés minéraux ou organiques, tels que les lécithines, les glycérophosphates, — qui tombent actuellement en discrédit après avoir joui d'une vogue excessive, — tendaient précisément, en se rapprochant de la constitution cellulaire, à permettre avec un effort minimum à l'organisme une assimilation phosphorée rapide.

A ce point de vue la nucléine, constituant le noyau cellulaire lui-même, doit être d'un emploi plus rationnel encore que les composés précédents, renfermés en petite quantité seulement dans les substances organiques.

D'après les chiffres suivants, que nous empruntons à une récente monographie :

Leucocytes (d'après Lilienfeld) : 11,49 o/o de matière sèche avec 3,01 o/o de phosphore dont 2,45 o/o de leuconucléine et 0,25 — de lécithine, en tout

$\frac{2,60}{3,01} = 86$ o/o de P. total sous forme organique dont 78 o/o de nucléines.

Laitance de saumon (d'après Schmiedeberg) : P. total de la matière sèche 6,071 o/o dont 0,207 o/o sous forme de graisse phosphorées et 5,43 o/o d'acide nucléinique, en tout

$\frac{6,63}{6,07} = 92,85$ o/o du P. total sous forme organique dont 88 o/o de nucléines.

On voit que la plus grande partie du phosphore contenu dans les parties précédentes, et il en est de même des muscles, est (à l'inverse de ce que l'on observe pour le système osseux dans lequel la présence de phosphate de chaux, fixé sur une trame organique, paraît nécessaire pour donner au squelette sa rigidité) constituée surtout par des combinaisons organiques et, de plus, que le taux de la nucléine y atteint un pourcentage très élevé.

L'assimilation directe de ce dernier produit doit donc présenter, pour l'organisme, un bénéfice considérable.

Ajoutons, toutefois, que les nucléines ne paraissent pas être des produits alimentaires, au sens absolu du mot; leur ingestion à petite dose, déterminant parfois une légère augmentation de l'acide urique, déchet normal de l'organisme, dans les urines (bien que le rapport azoturique soit accru) témoigne d'une suractivité des échanges cellulaires et leur administration relève autant de l'opothérapie que de la médication phosphorée proprement dite.

Quoiqu'il en soit, l'ingestion régulière d'une faible quantité de nucléines détermine une phagocytose assez intense et l'on peut présumer que l'organisme est ainsi, vis à vis de l'infection, mis en état de plus grande résistance.

Pures ou associées à des substances diverses, destinées à en faciliter la prise ou en augmenter l'action, les nucléines ont été expérimentées systématiquement dans plusieurs services hospitaliers de Paris sur des tuberculeux, pour lutter contre l'infection

d'abord, puis pour compenser, par l'ingestion d'un composé phosphoré facilement assimilable, les pertes en phosphore que ces malades éprouvent par les urines et les crachats.

On a noté chez tous ceux dont les lésions n'étaient pas trop avancées pour interdire tout espoir :

1^o) Une augmentation du rapport azoturique, témoignage d'une suractivité des échanges cellulaires et respiratoires ;

2^o) Une diminution notable et souvent même une complète disparition des bacilles dans les crachats, accompagnée d'une amélioration considérable de l'état général ayant permis à nombre d'entre eux de reprendre leurs occupations journalières ;

3^o) Une augmentation du nombre des hématies et de leur valeur globulaire, indice d'une plus parfaite hématoze et d'une suppléance fonctionnelle des organes d'hématopoïèse.

Les nucléines sont donc des produits utiles à introduire en thérapeutique puisque physiologiquement, rationnellement et expérimentalement, elles donnent d'heureux résultats dans la tuberculose humaine. Il est donc encore plus rationnel de s'adresser directement à la grande source nucléinique : la laitance de harengs, très riche en cette dernière substance.

C — *Les Lécithines*. — A l'état chimiquement pur, les lécithines contiennent 4 p. 100 de phosphore. Introduite il y a peu de temps en thérapeutique, on l'a recommandée aux doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 25

par jour pour un adulte, ce qui correspond à peu près à 9 à 25 milligrammes d'acide phosphorique.

L'ingestion de cette graisse phosphorée à odeur *sui generis* est d'abord tout à fait désagréable. C'est de plus un produit difficile à préparer, qui se détruit vite en se transformant en neurine, poison violent pour le système nerveux.

MM. Gilbert et Posternak ont fait une étude complète sur ce corps phosphoré en pratiquant une série d'expériences sur eux-mêmes, et ils sont arrivés à cette conclusion que les lécithines ne prendront jamais une place importante dans la médication phosphorée rationnelle.

D — *L'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique*. — Est entièrement riche en phosphore. Il représente la matière phospho-organique dont vit le plus grand nombre d'êtres hautement organisés. aussi n'a-t-on pas hésité à l'introduire tout dernièrement en thérapeutique. Mais les tissus animaux étant encore plus riches en phosphore que les tissus végétaux, le Dr Mouneyrat n'hésite pas à préférer les nucléines à l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique.

E. — *Le zoophosphate*. — Nous avons vu successivement : que les phosphates minéraux étaient incapables à combler les pertes en phosphore ; que parmi certains composés phospho-organiques les glycérophosphates étaient définitivement battus en brèche à la suite des expériences concluantes de MM. Gil-

bert et Posternak, qui les considérait comme incapables d'être retenus par l'organisme ; que l'on ne pouvait non plus compter sur les lécithines que Bardet considère comme un phosphore dégénéré ; mais nous avons été fixé, d'autre part, sur la réelle valeur des nucléines au point de vue de leur assimilation et des résultats qu'elles ont donné en thérapeutique.

Ces nucléines animales constituent un phosphore jeune, en voie d'édification, car nous les prenons à la cellule vivante elle-même où elles constituent les noyaux. Mais ces nucléines, à quel tissu les prendrons-nous ? Faudra-t-il s'adresser au grand réservoir des phosphates de l'organisme, aux centres nerveux ? Non, car il y a là des produits nombreux, de la lécithine, difficiles à séparer.

Mais il est un autre réservoir où nous trouverons ces nucléines à l'état pur et en grande quantité ; c'est dans la laitance de harengs que nous irons les puiser.

Nous avons étudié au chapitre III, et avec d'assez grands détails pour que nous n'y revenions pas, la constitution de la laitance de harengs, et nous avons vu que sa valeur nutritive et thérapeutique n'était qu'une conséquence de sa richesse en acide nucléinique. Donc, prescrire la laitance de harengs sera chose facile et peu coûteuse à l'époque du frai seulement. Il n'en sera pas de même à toute autre époque de l'année, de plus la laitance doit être consommée immédiatement car elle s'altère avec rapidité. Restait donc à trouver le moyen d'isoler ce phosphore animalisé et assimilable sans ne lui faire rien perdre

de sa précieuse valeur, c'est le problème qu'a résolu le Dr Tussau et le nom de zoophosphate (qu'il conviendrait mieux d'appeler zoophosphore) est donné à ce nouveau composé organique.

Préparation du zoophosphore de laboratoire

Nous avons pu observer au microscope que l'eau distillée a la curieuse propriété de dissoudre la gangue lécithinée qui retient captif le sphérule de nucléine du spermatozoïde. Cette propriété signalée depuis par un auteur, in C. R. Soc. Biol., nous a permis de mener aisément à bien l'extraction du zoophosphore.

Nous nous adressons aux laitances de harengs et de carpes. Nous les prélevons soigneusement sur l'animal sans léser la frêle enveloppe que nous séparons de ses attaches et où nous disséquons le lacis artériel qui donnerait vite des produits de décomposition.

La glande est broyée dans un mortier avec du sable de Fontainebleau, sous un filet d'eau distillée. La bouillie ainsi obtenue doit ensuite macérer dans de l'eau distillée pendant une heure environ. On remue de temps à autre puis on laisse déposer. Dans le fond, restent la gangue lécithinée et les tissus de la coque. Les noyaux forment les couches moyennes et superficielles où ils nagent surtout si la précaution est prise un quart-d'heure avant le prélèvement, lors de la dernière agitation, de jeter dans le bocal du

bicarbonate de soude et de légèrement aciduler à l'acide citrique.

C'est la région des noyaux qui est prélevée par décantation (siphonage).

Au cas où surnageraient des tissus étrangers, il serait bon de filtrer à travers un linge fin.

Il suffit ensuite d'évaporer le liquide au vide sulfurique par trompe à eau.

C'est là le procédé le plus simple et qui suffit amplement pour les recherches de laboratoire.

CHAPITRE VI

Recherche de l'assimilation du Zoophosphore. — Observations.

1^o Comment contrôler dans un tissu le Zoophosphore ?

Par les colorants des noyaux qui sont fixés par la nucléine (couleurs dérivées d'aniline, violet de gentiane au premier chef parmi les colorants, bleu d'Unna, etc.). Fixage par l'alcool-éther.

Examen au microscope.

2^o Recherche de l'assimilation.

Les recherches expérimentales du Zoophosphore au point de vue de son assimilation sont des plus simples. Nous nous adressons au chien pour les raisons suivantes :

α) Facilité de se procurer un chien dans les laboratoires ;

β) L'animal, après injection d'atropine-morphine supporte admirablement la chloroformisation ;

γ) L'animal mis en appétit par le jeûne absorbe avidement la bouillie zoophosphatée ;

δ) L'intensité chez lui des échanges, l'activité des phénomènes intestinaux et surtout la facilité d'observer les chylifères sont autant de garanties dans l'examen.

Nous avons soumis un chien, après un jeûne de 42 heures environ et forte purgation, à l'injection d'atropine-morphine, 2 heures après avoir absorbé le mélange suivant :

Graisse blanche.....	500 gr.
Bouillon.....	500 gr.
Sel marin.....	5 gr.
Solution concentrée de zoophosphate.....	500 gr.

Après chloroformisation, une anse intestinale a été isolée dans les premières circonvolutions iléales, entre deux pinces longues à mors caoutchoutés. Nous avons pris auparavant la précaution de détruire l'innervation (voir Gley et Duval, physiologie), car l'anse isolée innervée ne fonctionne plus, et il convient de « l'affoler » (Pawlow), il suffit de détruire, disons-nous, les filets nerveux.

Nous avons prélevé alors successivement le liquide intestinal, un lambeau de la paroi, le liquide des chylifères, et nous avons pu suivre au microscope la migration des sphérules zoophosphorées (1).

OBSERVATION I

(Personnelle)

D., entre à l'Hôtel-Dieu (service de M. Lyonnet) le 13 septembre 1911.

Antécédents héréditaires et collatéraux : rien de particulier.

Antécédents personnels : a eu il y a trois ans, au début de sa première année de service, une légère hémoptysie pour laquelle il obtint un congé de convalescence ; à son retour, il put terminer sans encombres son temps de service.

Contracte la syphilis à la fin de sa période militaire. Le malade rentre à l'Hôtel-Dieu sur les conseils de son médecin. Il est amaigri, pâle. A l'auscultation, un foyer de rales sous crépitants à droite. Tousse beaucoup la nuit, quelques sueurs nocturnes.

Le malade est mis au traitement du zoophosphate le 25 octobre 1911. Poids à ce moment : 51 kilogs.

Il est pesé successivement :

le 5 novembre 1911	Poids :	53 kil. 200
le 17 —	—	54 kil. 700
le 29 —	—	55 kil. 400
le 9 décembre	—	56 kil. 700

(1) Nous avons ainsi répété en suivant la même technique l'expérience faite pour la première fois au laboratoire de la Faculté des Sciences par M. Maurice Tussau, licencié sciences et attaché au laboratoire de physiologie.

Le malade, qui a pris régulièrement son zoophosphate à la dose de trois cuillerées à café par jour, et sans aucune autre médication quelconque a, comme on le voit, augmenté sensiblement de poids ; de plus, il se sent mieux et ses forces lui paraissent « revenir » selon son expression.

Les signes stéthoscopiques ont légèrement varié, se traduisant par une diminution de râles à droite. Ce que le malade a surtout remarqué, c'est le retour de l'appétit, contrastant avec l'anorexie dont il se plaignait avant le traitement.

OBSERVATION II

(Personnelle)

M... entre le 12 septembre 1911 à l'Hôtel Dieu pour pleurésie ancienne et oppression (service de M. Lyonnet).

A des antécédents personnels bacillaires assez chargés. Une pleurésie purulente le 10 août 1910, pour laquelle il est opéré.

Une pleurésie hémorragique en novembre 1910.

Le malade tousse tous les hivers, crache beaucoup et a considérablement maigri depuis six mois.

Nous l'examinons avant de la mettre au traitement et constatons la présence de craquements secs sus-claviculaires à droite. Nous notons son faible poids pour sa taille, il pèse 44 kg. 800. L'appétit est nul, les digestions sont difficiles, le malade souffre toujours de son oppression lorsqu'il se lève de son lit.

Le 25 octobre 1911, le malade, à qui on supprime sa médication (liqueur de Fowler quinquina) est mis au traitement du zoophosphate. Il est pesé régulièrement en même temps que son camarade de l'Observation I.

le 5 novembre 1911....	Poids	=	45 kgs.
17 — —	—	=	45 — 800
29 — —	—	=	47 — 200
le 9 — —	—	=	48 kgs.

Nous l'examinons de nouveau à cette dernière date : en présence de notre camarade, M. Martin, interne du service. Les signes stéthoscopiques ont complètement disparu. La dyspnée a considérablement diminué. L'appétit a augmenté, ce qui nous expliquerait cette notable augmentation de poids. Plus de température.

OBSERVATION III

(Personnelle)

Antoinette M..., brodeuse, 23 ans, entre à la date du 7 mars 1911 à l'Hôtel-Dieu (service de M. le Dr Poncet) pour gêne de la marche, coxalgie et mal de Pott.

Antécédents héréditaires : Mère morte de bacilliose pulmonaire.

Antécédents collatéraux : Un frère et une sœur vivante, bien portants.

Antécédents personnels : A 2 ans, développement d'un mal de Pott dorso-lombaire, avec cyphose consécutive

N'a jamais eu de bronchite, ni de pleurésies. Pas d'éthylisme ni de spécificité.

A son entrée à l'hôpital, la malade est pâle et amaigrie.

En 9 mois, dit-elle, elle aurait perdu 10 kilogs. Pas de fièvre. Un peu d'un anorexie.

La malade est mise au traitement du zoophosphate, le 21 octobre 1911. Elle pèse à ce moment 38 kilogs 500. Quinze jours après la malade est pesée, et on note un bénéfice de 500 grammes. On la pèse une dernière fois le 25 no-

vembre, et sa feuille de poids accuse un nouveau bénéfice de 300 grammes.

Ce qu'il y a eu de particulier chez cette malade, c'est non pas l'augmentation de poids en elle-même, étant donné l'état de la malade chez laquelle nous avons expérimenté, nous ne pouvions espérer une forte élévation de la courbe d'accroissement, mais c'est surtout l'appétit qui s'est développé pendant ces dernières semaines. C'est d'ailleurs un des caractères de la médication zoophosphatée que nous avons relevé dans toutes nos observations.

OBSERVATION IV

A..., entré à l'Hôtel Dieu (service du Dr Poncet), le 9 septembre 1911 pour écrasement de la jambe droite. Des phénomènes d'infection s'étant déclaré l'amputation de la cuisse fut décidée. Après cette intervention, le malade, anémié et très affaibli, est mis au traitement du zoophosphate. Son poids est à ce moment de 65 kilogs 900 (27 octobre). Le 5 novembre, il a augmenté de 2 kilogs ; le 20 novembre A..., qui ne suit aucune autre médication a atteint le poids de 69 kilogs. Son état général est satisfaisant.

OBSERVATION V

M..., ouvrière, 30 ans, entrée à la salle Ste-Anne (service du Dr Poncet), le 30 septembre 1911 pour carie sèche de l'épaule qui est opérée par M. Delore, chirurgien des hôpitaux. La malade, épuisée et très anémiée, veut bien suivre le traitement zoophosphaté pendant trois semaines. La malade qui avait perdu l'appétit, le recouvre au bout de dix

jours de traitement; elle accuse également un bénéfice de 2 kilogs qu'elle n'hésite pas à attribuer à notre médication. Le 30 novembre elle quitte le service avec un bon état général.

En résumé, si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur les observations des malades soumis au traitement zoophosphaté, nous voyons qu'il a toujours été suivi d'une amélioration, variable bien entendu avec l'état des malades chez qui nous expérimentions.

Nous avons noté chez tous une augmentation de l'appétit, c'est d'ailleurs ce qui a frappé nos malades eux-mêmes.

Tous ont engraisé, et il faut remarquer à ce propos que plusieurs de nos malades ne pouvaient satisfaire leur faim, parce que l'ordinaire de l'hôpital ne pouvaient y suffire ou ne leur plaisait pas; il est donc bien certain que les augmentations de poids obtenues sont bien au-dessous de celles que nous aurions eues avec de la suralimentation.

Il semble donc, chez les tuberculeux notamment, que les fonctions digestives et assimilatrice se sont accrues.

Joignons pour certains le retour des forces, et une action modificatrice favorable sur l'expectoration et les sueurs nocturnes.

Enfin nous n'avons jamais observé de phénomènes d'intolérance.

CONCLUSIONS

I. La thérapeutique réclame à chaque instant un médicament tonique et reconstituant. Chez les tuberculeux en particulier, avec l'aérothérapie, le régime, la phosphatisation artificielle devient une indication urgente et de premier ordre.

II. La médication phosphorée ancienne sous toutes ses formes donne des résultats incertains en clinique et décourageants devant l'expérience du laboratoire.

III. *A priori* il semblait rationnel de demander le phosphore supplémentaire aux sources normales du phosphore physiologique.

IV. Le zoophosphore ou plus vulgairement le zoophosphate extrait de la laitance des poissons est bien par excellence l'agent de la médication phos-

phorée organique, tant par sa provenance à l'état de phosphore non altéré que par l'absorption réelle démontrée en clinique et au laboratoire.

V. Le mode de passage des granulations de zoophosphore nous est encore inconnu. Etant extrêmement petites, on peut admettre qu'une gouttelette graisseuse s'empare d'une ou plusieurs de ces granulations, mais nous préférons la deuxième hypothèse : ce sont les globules blancs qui les véhiculent.

Le Président de la Thèse,

PONCET.

VU :

Le Doyen,

HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 23 décembre 1911.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université.

P. JOUBIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALLARD. — Thèse Paris, 1853.
- ALTMANN. — Acides nucléiques (Du Bois Reymond's) (*Archiv. für Physiologie*, p. 259, 536, 1889).
- ARTHUS. — Chimie biologique.
- ASTASCHEVSKI. — *Z. f. Physiol.*, ch., t. IV, p. 402.
- BALLAUD. — *Ann. d'hygiène*, Paris, 1898, t. XL.
- Acad. des Sc., 10 déc. 1906. Le P. dans les aliments.
- BARTH. — Thérapeutique de la tuberculose pulmonaire.
- BOSREDON. — Valeur thérapeutique des injections sous-cutanées de phosphate de soude (Th. Paris, 1895-1896).
- BROWN-SÉQUARD. — *Arch. de physiologie normale et pathol.*, Paris, 1891.
- COLOMBET. — De la médication arsenio-phosphorée organique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique (*Etude clinique*, thèse Paris, 1902).
- COURMONT (Paul). — Pathologie générale.
- DELAGE. — Thèse Paris, 1895-1896.

- DESGREZ et ALY-ZAKY-BEY. — De l'influence comparée des composés organiques phosphorés sur la nutrition, le développement et la composition des tissus animaux (*Revue de la Société scientifique d'hygiène alimentaire et de l'alimentation rationnelle de l'homme*, n° 7, p. 825).
- GALIPPE. — Thèse Paris (1906).
- GAUTIER (A.). — L'alimentation et les régimes chez l'homme sain et chez les malades.
- GENÉVRIER. — Thèse Paris, 1896-1897.
- GERMAN. — Contribution à l'étude de l'action du phosphore sur la nutrition et de son rôle thérapeutique (Lyon, thèse, 1897-1898).
- GILBERT et POSTERNAK. — *La Médication phosphorée*, Masson, éditeur.
- GOURAUD. — Des échanges phosphorés dans l'organisme normal et pathologique des phosphaturiques (Thèse Paris, 1902-1903).
- HAMMARSTEN. — Zur chemie des Fischeies Skandinav (*Archiv. f. physiologie*, t. XVII, 1905).
- HUGOUNENQ. — Sur une albumine extraite de l'œuf de poissons (*Journal de pharmacie et de chimie*, Paris, 1904).
- JOLLY. — Distribution des phosphates dans les différents éléments sanguins (Delahaye).
- KOSSEL. — Weitere mittheilungen über die Protamine (*Zeitsch. f. physiol. chemie*, t. XXVI).
- KOSSEL et DAKIN. — Ueber Salmin und clupein (*Zeitsch. f. physiol. chemie*, t. XLI).
- LABBÉ (Henri). — Les médications reconstituantes. La médication phosphorée. Paris, 1905.
- MARTINET. — Les nucléines en thérapeutique (*Presse Médicale*, 1903).

MIESCHER. — Nucléïnes du pus (*Iahre Berichte*, 329, 1871.

— Laitance de saumon, 1874, 337. J. B.

MONNEYRAT. — Revue générale sur protéïdes phosphorées,
(*Bulletin des sciences pharmacol.*, de mai 1903).

MORAT et DOYON. — Physiologie.

NICOLAÏDI. — *La médication phosphorique*, Doin, éditeur,
1904.

SAUVAGE (H.-E.). — Notes sur le hareng.

— Les produits secondaires de la pêche.

SERTOLI. — Nucléïne du suc testiculaire (*Iahre Berichti*,
1872, 285).

SMOLENSKI. — Le poisson au point de vue hygiénique (*Trad.*
Rev. d'Hyg. Paris, 1878, t. XX).

STASSANZ. — Comptes rendus de l'Académie des sciences.
(Années 1903-1904).

STELLA (DE). — *Arch. de pharmacodynamie*, t. III, 1897.

TARRADE. — Thèse Paris, 1896-1897.

TOUZET. — Thèse Lyon, 1963.

VERGNOUX. — L'acide nucléïnique dans la tuberculose pul-
monaire (Thèse Paris, 1903-1904).

VOIT. — *Hermann's Handbuch der Physiol.*, t. VI, p. 80,
1881.

ZBOROWSKY. — Coup d'œil sur le rôle des phosphates de
l'organisme, au point de vue biologique, physiolo-
gique, thérapeutique (Thèse Montpellier, 1886-1887).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — Importance biologique du phosphore. Distribution dans l'organisme; physiologie des phosphates.....	9
CHAPITRE II. — Etat du phosphore dans les aliments d'origine animale et végétale.....	17
CHAPITRE III. — Constitution de la laitance de harengs. Coup d'œil jeté sur l'opothérapie testiculaire. Valeur nutritive de la laitance de harengs.....	23
CHAPITRE IV. — La médication phosphorée. Historique. Valeur nutritive des phosphates minéraux.....	39
CHAPITRE V. — Valeur nutritive comparée de certains composés phospho-organiques. L'acide glycérophosphorique. Les nucléines. Les lécithines. L'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique. Le zoophosphate..	45
CHAPITRE VI. — Recherche de l'assimilation du zoophosphore. Observations.....	57
CONCLUSIONS.....	65
BIBLIOGRAPHIE.....	67

THE TAINO CULT

74
75
76

THE TAINO CULT